

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-002166

(43)Date of publication of application : 08.01.1991

(51)Int.Cl.

C07D219/10
A61K 31/645
A61K 31/645
C07D219/12
C07D221/16
C07D221/22
C07D453/00
C07D471/04
C07D471/18
C07D491/052
C07D495/04
C07D495/08
C07D495/14
C07D495/22

(21)Application number : 01-137645

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 31.05.1989

(72)Inventor : MORITA SHUJI
SAITO KENICHI
NINOMIYA KUNIHIRO
TOBE AKIHIRO
NITTA KAZUMASA
KANNO MAMORU

(54) 9-ACYLAMINO-TETRAHYDROACRIDINE DERIVATIVE AND DYSMNESIA-IMPROVING DRUG CONTAINING THE SAME DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

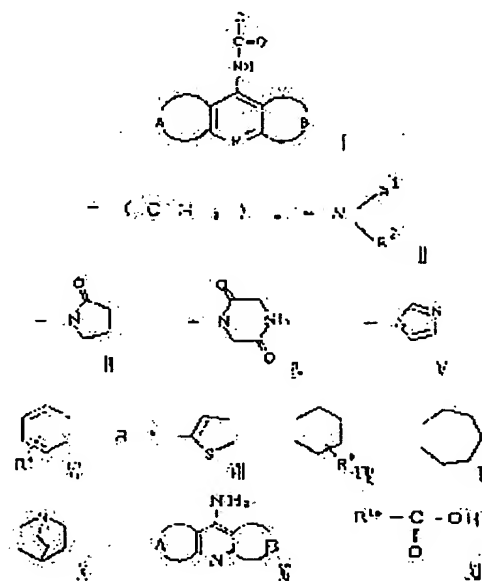
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I, optical antipode of said compound or acid-added salt of said derivative (R is alkyl, aralkyl or expressed by formula II [R1 is H or alkyl; R2 is H, CO-R3 (R3 is H or alkyl), etc., or expressed by formula III to formula V in the formula NR1R2, etc.; n is 1 or 2]; the part containing A is expressed by formula VI (R4 is H, halogen, alkyl or alkoxy, etc.) or expressed by formula VII (R5 is R1); the part containing B is expressed by formula VIII (R6 is H, alkyl or OH), expressed by formula IX or expressed by formula X, etc.).

EXAMPLE: N-(1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-yl) butanamide.

USE: Used as dysmnnesia-improving drug having action of increasing uptaking property of highly affinitive choline into cholinergic nerve.

PREPARATION: For instance, a compound expressed by formula XI is reacted with a reactive derivative of a compound expressed by formula XII (R10 is alkyl or aralkyl) to obtain the compound expressed by formula I for R is R10.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-2166

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 219/10
A 61 K 31/645

識別記号
AAM
AAW

庁内整理番号
8413-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)1月8日

※
審査請求 未請求 請求項の数 3 (全43頁)

⑮ 発明の名称 9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体および該誘導体を有効成分とする記憶障害改善剤

⑯ 特 願 平1-137645

⑰ 出 願 平1(1989)5月31日

⑱ 発 明 者 森 田 修 司 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内

⑲ 発 明 者 斎 藤 健 一 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内

⑲ 発 明 者 二 宮 邦 博 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内

⑳ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉑ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

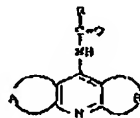
最終頁に続く

1 発明の名称

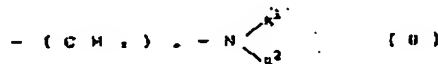
9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体および該誘導体を有効成分とする記憶障害改善剤

2 特許請求の範囲

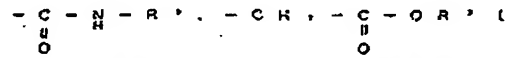
(1) 下記一般式(1)



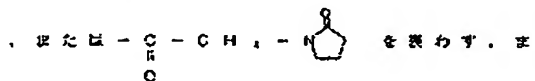
〔式中、Rはアルキル基、アラルキル基または(II)式



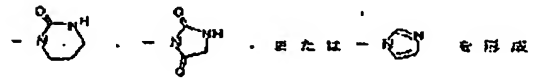
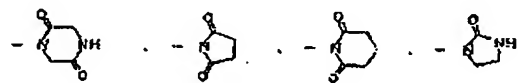
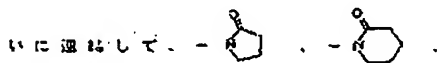
〔式中、R¹は水素原子またはアルキル基を表わし、R²は水素原子、-C(=O)-R³、



R³は水素原子またはアルキル基を表わす)








た(II)式中、-N(R¹)(R²)はR¹とR²とが互



しても良い。Rは1または2を表わす。)を

特開平3-2166 (2)

環とし、は (R^{*}は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、またはヒドロキシル基を被わす) または






R^{*}は (R^{*}は水素原子またはアルキル基を被わす) を被わし、は

(R^{*}は水素原子、アルキル基またはヒドロ

キシル基を被わす)、、、

(R^{*}は水素原子、アルキル基、アルコキシ基または -C(=O)-R^{*} あるいは -C(=O)-NH-R^{*} (

R^{*}は水素原子またはアルキル基を被わす) を被わす。]

、 (R^{*}は水素原子またはアルキル基を被わす)、、、

、 または  を被わす。]

で被わされる9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体、その光学対象体または混合物上許容されうるその賦付加塩。

(2) コリン作動性神経への、高親和性コリン取り込み能を増加させる9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体、その光学対象体または混合物上許容されうるその賦付加塩を有効成分とする記憶障害改善剤。

(3) 請求項1記載の一般式(1)で被わされる9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体、その光学対象体または混合物上許容されうるその賦付加塩を有効成分とする記憶障害改善剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、投与値下したコリン作動性神経を賦活する、新規で有用な9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体、その光学対象体、または混合物上許容されうるその賦付加塩、及びそれらを有効成分とする記憶障害改善剤に関する。

(従来技術及び、発明が解決しようとする問題点)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) のような、コリン作動性神経機能の低下によって特徴づけられる種々の記憶障害の治療法として、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を用いて脳内のアセチルコリン量を高めようという試みがある。たとえば、フィソチグミンを用いた検討がニューロロジー (Neurology)、39、297 (1978) に報告されている。さらに特開昭61-148154号、特開昭63-141880号、

特開昭63-226358号、特開昭63-238063号、特開昭63-239271号、EPA-A-268571号、国際公開09/02258号の公報には、特定の9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体がアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、アルツハイマー病の治療に有効であると報告されている。また、サマーズ (Summers) はザニューイングランドジャーナルオブメディシン (The New England Journal of Medicine)、318、1241 (1986) で9-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (タクリン) がレシチンとの併用でこのアルツハイマー病に有効と報告している。しかしながら、充分な改善が達成されなかったり、副作用の発現が問題となっており、新しい治療法の出現が望まれている。一方、公知の9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジンの例としては、ジャーナルオブケミカルサイエンス (Journal

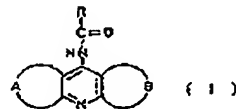
cf chemical Society), 634 (1947) に9-アセチルアミノ-テトラヒドロアクリジンが記載されており、ケミケリステイ (Chem. Industry), 61, 1907 (1957) に9-クロルアセチルアミノ-テトラヒドロアクリジン及び9-ジエチルアミノアセチルアミノ-テトラヒドロアクリジンが記載されており、彼等が癌増進作用を有することが記されている。また、ジャーナルオブメディカルケミストリー (Journal of Medical Chemistry), 18, 1066 (1975) には、9-アミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の構造活性相関が記載されており、9-アセチルアミノ-テトラヒドロアクリジン及び9-ベンゾイルアミノ-テトラヒドロアクリジンは、9-アミノ-テトラヒドロアクリジンに比べ、活性が1/1000になることが記されている。また前記の特許 (特開昭63-166

881号、特開昭63-203664号、特開昭63-238053号及び特開昭63-239271号) の中には、その特許請求の範囲に9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体を包含するものがあるが、そのいずれにも9-アシルアミノ基を有する化合物の具体的な合成例及び製造法は記載されていない。

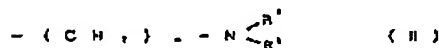
(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、アルツハイマー病を含む老年性痴呆の治療薬を提供することを目的として種々の検討を重ねた結果、特定の9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体、その光学異性体または遊離的に許容され得るその改修加塩が、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とは異ったメカニズムで、アルツハイマー病等の記憶障害を改善する薬剤となり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の要旨は、下記一般式 (I)



(式中、Rはアルキル基、アラルキル基または (II) 式



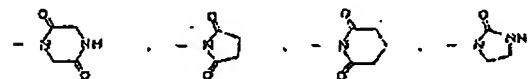
(式中、R¹は水素原子またはアルキル基を表わし、R²は水素原子、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^3$ 、

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-R^3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR^3$ (R³は水素原子またはアルキル基を表わす)、又

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N \begin{matrix} \text{Cyclopropyl} \end{matrix}$ を表わす。また、

(II) 式中、 $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ はR¹とR²とが互

いに連結して、 $-N \begin{matrix} \text{Cyclopropyl} \end{matrix}$ 、 $-N \begin{matrix} \text{Cyclobutyl} \end{matrix}$ 、



$-N \begin{matrix} \text{Cyclopropyl} \end{matrix}$ 、 $-N \begin{matrix} \text{Cyclobutyl} \end{matrix}$ 、または $-N \begin{matrix} \text{Cyclopentyl} \end{matrix}$ を形成

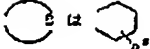
しても良い。nは1または2を表わす。)を

表わし、Aは $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$ (R¹は水素原子、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、またはヒドロキシル基を表わす) または

R¹ $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$ (R²は水素原子またはアルキ

特開平3-2166 (4)

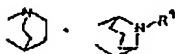
ル基を表わす)を表わし、は


(R'は水素原子、アルキル基またはヒドロ

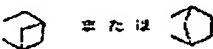

キシル基を表わす)、

(R'は水素原子、アルキル基、アラルキル基または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ 、あるいは $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}'$ 、(

R'は水素原子またはアルキル基を表わす)を表わす。)

 (R'は水素原子またはアル

キル基を表わす)、

 または  を表わす。)で表わさ
れるγ-アシルアミノテトラヒドロアクリリン

また、(1)式において、R'～R'は表わされるハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアラルキル基としては、各々次のような物が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のC1～C4のアルキル基が挙げられ、アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基等のC1～C4のアルコキシ基が挙げられ、アラルキル基としてはベンジル基、フェニル基等が挙げられる。

本発明の(1)式であらわされる化合物の中で、好ましい化合物の置換基の例としては以下のものが挙げられる。

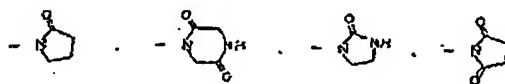
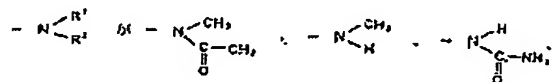
(1) Rとしては、n-プロピル基、イソプロピル基、または(11)式で表わされる化合物、


置換基、その元置換基または置換基上許容されるその置付加基に存する。

以下本発明を説明するに、本発明のγ-アシルアミノテトラヒドロアクリリン誘導体は、前記一般式(1)で表わされる。(1)式において、RはC1～C6のアルキル基、好ましくはエチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、等のC2～C4のアルキル基または、ベンジル基、フェニル基、あるいは3-フェニルプロピル基等のアラルキル基；または、前記(11)式で表わされる基を表わす。



(11)式において、R'及びR'で表わされるアルキル基としては、C1～C6のアルキル基、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、シクロブチル基、tert-ブチル基等のC1～C4のアルキル基が挙げられる。

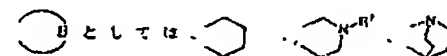
特に好ましくは、Rが(11)で表わされ、しかし、




または  を表わし、かつ、nが1である

化合物、

(2) Aとしては、 または  である化合物、

(3) Bとしては、

または  である化合物、

かかる本発明化合物の具体例を、図-1および図-2に示す。

化合物No.	R	R'	R'	R'	R'	R'
8	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-

図-2

化合物No.	R	n	R'	R'	R'	R'
17	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	H	H	H	H
18	-	-	-CH ₃	-	-	-
19	-	-	-C ₂ H ₅	-	-	-
20	-	-	-C ₂ H ₅	-	-	-
21	-	-	$-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}$	-	-	-
22	-	-	\triangle	-	-	-

表-1

化合物No.	R	n	R'	R'	R'	R'
1	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
2	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
3	$CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}$	-	-	-	-	-
4	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
5	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
6	-C ₂ H ₅	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
23	$-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	-C ₂ H ₅	H	H	H	H
24	"	"	$-CH_2-CH \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	"	"	"	"
25	"	"	$-CH_2-CH \begin{smallmatrix} CH_3 \\ -CH_2-CH_2-CH_3 \end{smallmatrix}$	"	"	"	"
26	"	"		"	"	"	"
27	"	"	-C(CH ₃) ₃	"	"	"	"
28	"	"	-CH ₃	"	"	6-F	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
29	$-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	H	8-CH ₃	H	H
30	"	"	"	"	8-OC ₂ H ₅	"	"
31	"	"	"	"	8-OH	"	"
32	"	"	"	"	H	2-CH ₃	"
33	"	"	"	"	"	2-F	"
34	"	"	"	"	"	2-OC ₂ H ₅	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
35	$-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	H	H	2-OH	"
36	"	2	H	"	H	H	H
37	"	"	-CH ₃	"	"	"	"
38	"	1	"	$-C(=O)CH_3$	"	"	"
39	"	"	"	$-C(=O)C_2H_5$	"	"	"
40	"	"	"	$-C(=O)C_4H_9$	"	"	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
41	$-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	$-C(=O)CH_3$	H	H	H
42	"	"	H	$-C(=O)CH_3$	"	"	"
43	"	"	"	$-C(=O)C_2H_5$	"	"	"
44	"	"	"	$-C(=O)NH-C_2H_5$	"	"	"
45	"	"	"	$-C(=O)NH-C_2H_5$	"	"	"
46	"	"	"	$-C(=O)NH-C_2H_5$	"	"	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
47	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	H	$-C(=O)-NH-\triangle$	H	H
48	"	"	-CH ₃	$-C(=O)-NH_2$	"	"
49	"	"	"	$-C(=O)-NH-CH_3$	"	"
50	"	"	-CH ₃	$-C(=O)-NH-C_2H_5$	"	"
51	"	"	"	$-C(=O)-NH-C_2H_5$	"	"
52	"	"	"	$-C(=O)-NH-CH(CH_3)-CH_3$	"	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
59	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	H	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	H	H
60	"	"	"	$-CH_2-CO-\triangle$	"	"
61	"	2	"	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"
62	"	1	-CH ₃	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"
63	"	2	"	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"
64	"	1	-C ₂ H ₅	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
53	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	$-C(=O)-NH-\triangle$	H	H
54	"	2	H	$-C(=O)-NH_2$	"	"
55	"	"	"	$-C(=O)-NH-CH_3$	"	"
56	"	1	"	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"
57	"	"	"	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"
58	"	"	"	$-CH_2-CO-C(=O)-CH_2-CH_3$	"	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
65	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	環状	$-C(=O)-NH-$	H	H
66	"	2	"	"	"	"
67	"	1	"	$-C(=O)-NH-$	"	"
68	"	2	"	"	"	"
69	"	1	"	$-C(=O)-NH-$	"	"
70	"	2	"	"	"	"

表-2




化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'	R'
71	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	連結		-	H	H
72	-	2	-	-	-	-	-
73	-	1	-		-	-	-
74	-	2	-	-	-	-	-
75	-	1	-		-	-	-
76	-	2	-	-	-	-	-

表-2




化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'	R'
77	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	連結		-	H	H
78	-	2	-	-	-	-	-
79	-	1	-		-	-	-
80	-	2	-	-	-	-	-
81	-	1	-		-	-	-
82	-	2	-	-	-	-	-

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'	R'
83	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	連結		-	5-CH ₃	H
84	-	-	-	-	-	6-CH ₃	-
85	-	-	-	-	-	8-CH ₃ , 2-F	-
86	-	-	-	-	-	7-CH ₃	H
87	-	-	-	-	-	8-CH ₃	-
88	-	-	-	-	-	8-CH ₃	-

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'	R'
89	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	連結		-	8-CH ₃	H
90	-	-	-	-	-	8-CH ₃	-
91	-	-	-	-	-	8-CH ₃	-
92	-	-	-	-	-	CH ₃ , 8-CH ₃	-
93	-	-	-	-	-	CH ₃ , 8-CH ₃	-
94	-	-	-	-	-	5-F	-

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
95	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	連結以 		6-F	H
96					7-F	
97					8-F	
98					5-Cl	
99					6-Cl	
100					7-Cl	

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
101	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	連結以 		8-Cl	H
102					8-Br	
103					8-I	
104					5-OCH ₃	
105					6-OCH ₃	
106					7-OCH ₃	

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
107	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	連結以 		8-OCH ₃	H
108					5-OH	
109					6-OH	
110					7-OH	
111					8-OH	
112					H	1-CH ₃

表-2



化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
113	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	連結以 		H	2-CH ₃
114						3-CH ₃
115						4-CH ₃
116						1-CH ₃
117						2-CH ₃
118						2-CH ₃ 

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R ⁴
119	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	環状エーテル	-	H	2-t-B,
120	"	"	"	"	"	2-F
121	"	"	"	"	"	2-Cl
122	"	"	"	"	"	2-Br
123	"	"	"	"	"	2-I
124	"	"	"	"	"	2-OC ₆ H ₅

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R ⁴
125	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	環状エーテル	-	H	2-OC ₆ H ₅
126	"	"	"	"	"	1-OH
127	"	"	"	"	"	2-OH
128	"	"	"	"	"	3-OH
129	"	"	"	"	"	4-OH
130	"	"	"	"	8-CH ₃	1-CH ₃

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R ⁴
131	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	環状エーテル	-	8-CH ₃	1-CH ₃
132	"	"	"	"	"	1-CH ₃
133	"	"	"	"	"	1-CH ₃
134	"	"	"	"	"	2-CH ₃
135	"	"	"	"	"	3-CH ₃
136	"	"	"	"	"	4-CH ₃

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R ⁴
137	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	環状エーテル	-	8-F	4-CH ₃
138	"	"	"	"	8-OC ₆ H ₅	1-CH ₃
139	"	"	"	"	"	2-CH ₃
140	"	"	"	"	"	3-CH ₃
141	"	"	"	"	"	4-CH ₃
142	"	"	"	"	8-OH	1-CH ₃

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
143	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	8-OH	2-CH ₃
144	-	-	-	-	-	3-CH ₃
145	-	-	-	-	-	4-CH ₃
146	-	-	-	-	8-CH ₃	1-F
147	-	-	-	-	-	2-F
148	-	-	-	-	-	3-F

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
149	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	8-CH ₃	4-F
150	-	-	-	-	8-CH ₃	2-F
151	-	-	-	-	-	2-Cl
152	-	-	-	-	-	2-Br
153	-	-	-	-	-	2-I
154	-	-	-	-	-	2-OCH ₃

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
155	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	8-CH ₃	2-OCH ₃
156	-	-	-	-	-	2-OCH ₃
157	-	-	-	-	-	2-OC ₂ H ₅
158	-	-	-	-	-	2-OH
159	-	-	-	-	8-F	2-CH ₃
160	-	-	-	-	-	2-C ₂ H ₅

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R'	R'	R'
161	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	8-F	2-C ₂ H ₅
162	-	-	-	-	-	2-C ₂ H ₅
163	-	-	-	-	-	2-F
164	-	-	-	-	-	2-Cl
165	-	-	-	-	-	2-Br
166	-	-	-	-	-	2-I

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
167	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	-	2-OC ₂ H ₅
168	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
169	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
170	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
171	・	・	・	・	・	2-OH
172	・	・	・	・	・	8-OC ₂ H ₅

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
179	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	-	2-OC ₂ H ₅
180	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
181	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
182	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
183	・	・	・	・	・	2-OC ₂ H ₅
184	・	・	・	・	・	2-OH

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
173	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	-	8-OC ₂ H ₅
174	・	・	・	・	・	2-C ₂ H ₅
175	・	・	・	・	・	2-C ₂ H ₅
176	・	・	・	・	・	2-F
177	・	・	・	・	・	2-Cl
178	・	・	・	・	・	2-Br

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R''	R'''	R''''
185	$-(CH_2)_n-N\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$	1	環状エーテル	-	-	8-OH
186	・	・	・	・	・	2-C ₂ H ₅
187	・	・	・	・	・	2-C ₂ H ₅
188	・	・	・	・	・	2-C ₂ H ₅
189	・	・	・	・	・	2-F
190	・	・	・	・	・	2-Cl

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
191	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	連結以			8-OH	2-Br
192							2-1
193							2-OC ₂ H ₅
194							2-OC ₂ H ₅
195							2-OC ₂ H ₅
196							2-OC ₂ H ₅

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
203	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	連結以			3-CH ₃	H
204						8-F	
205						8-OC ₂ H ₅	
206						8-OH	
207						H	2-CH ₃
208							2-F

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
197	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	連結以			8-OH	2-OH
198		2				H	2-CH ₃
199		1					2-CH ₃
200							2-F
201							2-OC ₂ H ₅
202							2-OH

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
209	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$	1	連結以			H	2-OC ₂ H ₅
210							2-OH
211						8-CH ₃	H
212						8-F	
213						8-OC ₂ H ₅	
214						8-OH	

表-2


化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
215	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1	連結以		H	2-CH ₃
216	"	"	"	"	"	2-F
217	"	"	"	"	"	2-OCCH ₃
218	"	"	"	"	"	2-OH
219	"	"	"	"	6-CH ₃	H
220	"	"	"	"	6-F	"

表-2



化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
221	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1	連結以		8-OCCH ₃	H
222	"	"	"	"	8-OH	"
223	"	"	"		H	2-CH ₃
224	"	"	"	"	"	2-F
225	"	"	"	"	"	2-OCCH ₃
226	"	"	"	"	"	2-OH

表-2



化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
227	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1	連結以		6-CH ₃	H
228	"	"	"	"	8-F	"
229	"	"	"	"	8-OCCH ₃	"
230	"	"	"	"	8-OH	"
231	"	"	"		"	2-CH ₃
232	"	"	"	"	"	2-F

表-2


化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
233	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1	連結以		H	2-OCCH ₃
234	"	"	"	"	"	2-OH
235	"	"	"	"	6-CH ₃	H
236	"	"	"	"	6-F	"
237	"	"	"	"	9-OCCH ₃	"
238	"	"	"	"	9-OH	"

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ¹	R ³	R ⁴
239	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \diagdown \\ R^1 \end{smallmatrix}$	1	環状アミン			H	2-CH ₃
240							2-F
241							2-CH ₃
242							2-OH
243						8-CH ₃	H
244						8-F	

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ¹	R ³	R ⁴
245	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \diagdown \\ R^1 \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	$-\begin{smallmatrix} C-CH_3 \\ \\ O \end{smallmatrix}$		H	
246						8-F	
247						8-CH ₃	
248						8-OH	
249							2-CH ₃
250							2-F

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ¹	R ³	R ⁴
251	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \diagdown \\ R^1 \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	$-\begin{smallmatrix} C-CH_3 \\ \\ O \end{smallmatrix}$		H	2-CH ₃
252							2-OH
253			-CH ₃	$-\begin{smallmatrix} C-CH_3 \\ \\ O \end{smallmatrix}$		8-CH ₃	
254						8-F	
255						8-CH ₃	
256						8-OH	

表-2

化合物 No.	R	n	R'	R ²	R ¹	R ³	R ⁴
257	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \diagdown \\ R^1 \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	$-\begin{smallmatrix} C-CH_3 \\ \\ O \end{smallmatrix}$		H	2-CH ₃
258							2-F
259						2-CH ₃	
260						2-OH	
261			-CH ₃	$-\begin{smallmatrix} C-CH_3 \\ \\ O \end{smallmatrix}$		8-CH ₃	
262						8-F	

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R''	R'	R''	R'
263	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ 	S-CH ₃		H
264					S-OH		
265							2-CH ₃
266							2-F
267							2-CH ₃
268							2-OH

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R''	R'	R''	R'
275	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ 	H	2-CH ₃	
276						2-OH	

表-2


化合物 No.	R	n	R'	R''	R'	R''	R'
269	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ 	S-CH ₃		H
270					S-F		
271					S-CH ₃		
272					S-OH		
273							2-CH ₃
274							2-F

表-2-续





化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
277	$-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$	1	-CH ₃	H		
278		2				
279		1	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ 		
280		2				
281		1		-CH ₂ -CO ₂ 		

表-2-1段

化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	(A)	(B)
282	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	2	-CH ₂	-CH ₂ -C(=O)-NHCH ₃		
283	.	1	-H	-CH ₂ -C(=O)-NHCH ₃	.	.
284	.	2	-CH ₂	.	.	.
285	.	1	-H	-CH ₂ -C(=O)-NHCH ₃	.	.
286	.	2	-CH ₂	.	.	.
287	.	1	-CH ₂	.	.	.

表-2-1段

化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	(A)	(B)
294	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1				
295	.	2
296	.	1		.	.	.
297	.	2
298	.	1		.		.
299	.	2

表-2-1段

化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	(A)	(B)
288	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1				
289	.	2
290	.	1		.	.	.
291	.	2
292	.	1		.	.	.
293	.	2

表-2-1段

化合物 No.	R	n	R ¹	R ²	(A)	(B)
300	$-(CH_2)_n-N(R^1)R^2$	1				
301	.	2
302	.	1		.	.	.
303	.	2
304	.	1		.	.	.
305	.	2

表-2-16a

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
306	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基		
307	"	2	"	"	"	"
308	"	1	環己基	"		"
309	"	2	"	"	"	"
310	"	1	環己基	"		"
311	"	2	"	"	"	"

表-2-16b

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
318	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基		
319	"	2	"	"	"	"
320	"	1	環己基	"		"
321	"	2	"	"	"	"
322	"	1	環己基	"		"
323	"	2	"	"	"	"

表-2-16c

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
312	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基		
313	"	2	"	"	"	"
314	"	1	環己基	"		"
315	"	2	"	"	"	"
316	"	1	環己基	"		"
317	"	2	"	"	"	"

表-2-16d

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
324	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基		
325	"	2	"	"	"	"
326	"	1	環己基	"		"
327	"	2	"	"	"	"
328	"	1	環己基	"		"
329	"	2	"	"	"	"

表-2-續前

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
330	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通式 (1)			
331	-	2	-	-	-	-
332	-	1	-		-	-
333	-	2	-	-	-	-
334	-	1	-		-	-
335	-	2	-	-	-	-

表-2-續前

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
342	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通式 (1)			
343	-	2	-	-	-	-
344	-	1	-		-	-
345	-	2	-	-	-	-
346	-	1	-		-	-
347	-	2	-	-	-	-

表-2-續前

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
336	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通式 (1)			
337	-	2	-	-	-	-
338	-	1	-			-
339	-	2	-	-	-	-
340	-	1	-		-	-
341	-	2	-	-	-	-

表-2-續前

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
348	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通式 (1)			
349	-	2	-	-	-	-
350	-	1	-		-	-
351	-	2	-	-	-	-
352	-	1	-		-	-
353	-	2	-	-	-	-

表-2-図8

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
354	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 LT			
355	.	2
356	.	1		.	.	.
357	.	2
358	.	1		.		
359

表-2-図9

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
366	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 LT			
367
368
369
370
371

表-2-図10

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
360	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 LT			
361
362
363
364
365

表-2-図11

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
372	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 LT			
373
374	.	.		.		
375
376
377

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
378	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	基 Li			
379
380
381
382	.	.	.			
383

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
390	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	基 Li			
391
392
393
394
395

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
384	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	基 Li			
385
386
387
388
389

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
396	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	基 Li			
397
398	.	.	.			
399
400
401

表-2-1 続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
402	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
403	-	2	環己基	環己基	-	-
404	-	-	環己基	環己基	環己基	-
405	-	-	環己基	環己基	-	-
406	-	-	環己基	環己基	環己基	環己基
407	-	-	環己基	環己基	-	-

表-2-1 続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
408	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
409	-	-	環己基	環己基	-	-
410	-	-	環己基	環己基	環己基	-
411	-	-	環己基	環己基	-	-
412	-	-	環己基	環己基	環己基	-
413	-	-	環己基	環己基	-	-

表-2-1 続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
414	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
415	-	-	環己基	環己基	-	-
416	-	-	環己基	環己基	環己基	-
417	-	-	環己基	環己基	-	-
418	-	-	環己基	環己基	環己基	-
419	-	-	環己基	環己基	-	-

表-2-1 続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	(A)	(B)
420	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
421	-	-	環己基	環己基	-	-
422	-	-	環己基	環己基	環己基	-
423	-	-	環己基	環己基	-	-
424	-	-	環己基	環己基	環己基	-
425	-	-	環己基	環己基	-	-

表-2-續

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
426	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
427	•	•	•	•	•	•
428	•	•	•	•	•	•
429	•	•	•	•	•	•
430	•	•	•	•	•	•
431	•	•	•	•	•	•

表-2-續

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
432	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
433	•	•	•	•	•	•
434	•	•	•	•	•	•
435	•	•	•	•	•	•
436	•	•	•	•	•	•
437	•	•	•	•	•	•

表-2-續

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
438	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
439	•	•	•	•	•	•
440	•	•	•	•	•	•
441	•	•	•	•	•	•
442	•	•	•	•	•	•
443	•	•	•	•	•	•

表-2-續

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
444	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	環己基	環己基	環己基	環己基
445	•	•	•	•	•	•
446	•	•	•	•	•	•
447	•	•	•	•	•	•
448	•	•	•	•	•	•
449	•	•	•	•	•	•

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	
450	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	連結 []		
451	.	.	-		.
452	.	.	-		.
453	.	.	-		.
454	.	.	-		
455	.	.	-		.

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	
456	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	連結 []		
457	.	.	-		.
458	.	.	-		.
459	.	.	-		.
460	.	.	-		.
461	.	.	-		.

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	
462	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	連結 []		
463	.	.	-		.
464	.	.	-		.
465	.	.	-		.
466	.	.	-		.
467	.	.	-		.

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	
468	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	連結 []		
469	.	.	-		.
470	.	.	-		
471	.	.	-		.
472	.	.	-		.
473	.	.	-		.

表-2-103

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
474	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通称 [1]			
475
476
477
478	.	.	.			
479

表-2-104

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
486	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通称 [1]			
487
488
489
490
491

表-2-105

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
480	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通称 [1]			
481
482
483
484
485

表-2-106

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
492	$-(CH_2)_n-N(R')_2$	1	通称 [1]			
493
494
495
496
497

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
498	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 Li			
499	"	"	"		"	"
500	"	"	"			"
501	"	"	"		"	"
502	"	"	"			
503	"	"	"		"	"

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
504	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 Li			
505	"	"	"		"	"
506	"	"	"			"
507	"	"	"		"	"
508	"	"	"			"
509	"	"	"		"	"

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
510	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 Li			
511	"	"	"		"	"
512	"	"	"			"
513	"	"	"		"	"
514	"	"	"			"
515	"	"	"		"	"

表-2-続き

化合物 No.	R	n	R'	R''	A	B
516	$-(CH_2)_n-N(R')R''$	1	通称 Li			
517	"	"	"		"	"

本発明化合物の特に好ましいものとして、上記表-1及び表-2の化合物No. 2, 3, 8, 11, 18, 22, 29, 32, 38, 43, 55, 65, 69, 81, 88, 99, 112, 203, 246, 308, 338, 434, 504, 510, 516

が挙げら

れる。

式(1)で表わされる化合物、の塩類としては、主として許容される塩類が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(1)の化合物及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。

次に本発明化合物の製造法について、説明す

る。

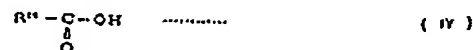
本発明化合物は、例えば以下のいずれかの方法により製造することができる。

(1) 下記(III)式



(式中、A及びBは、前記一般式

(I)における定数と同様である。)で表わされる化合物と、下記(IV)式



(式中、R¹¹は一般式(I)においてRで表わされるアルキル基またはアラルキル基を表わす。)で表わされる化合物の反応性誘導体を、反応させることにより、(1)式で表わされる化合物を製造することができる。(IV)式の化

合物の反応性誘導体としては、対称酸無水物または酸ハライド(特に酸クロライド)が好ましい。反応はベンゼン、トルエン、キシレン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等の不活性な溶媒の存在下、または過剰の対称酸無水物あるいは酸ハライドを溶媒として行なわれる。対称酸無水物を用いる場合、トリジン等の3級アミンを用いることもある。反応温度は30~150℃、好ましくは50~120℃の範囲で行なわれる。

(2) 前記(III)式の化合物を、1当量以上の水素化ナトリウム等の、アルカリ金属水素化物で処理してアルカリ食塩とし、下記(V)式



(式中、R¹¹は  -CH₂、-あるいは  -CH₂、-を表わし、R¹²はメチル基あ

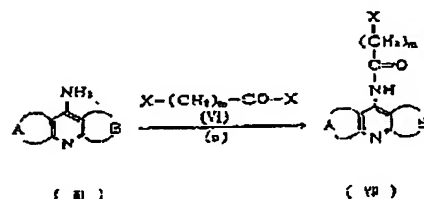


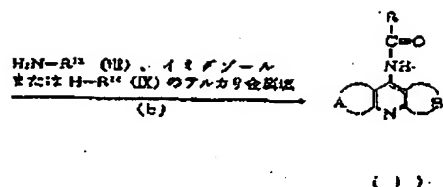
るいはエチル基を表わす。)

で表わされるエステル化合物と反応し、(1)式で表わされる化合物を製造することができる。

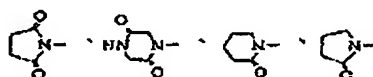
溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドが好ましい。反応温度は10~80℃、好ましくは30~60℃の範囲で行なわれる。

(3)



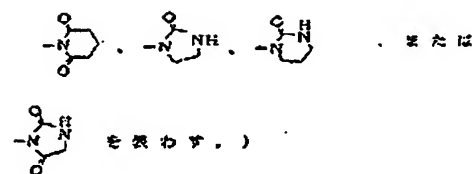
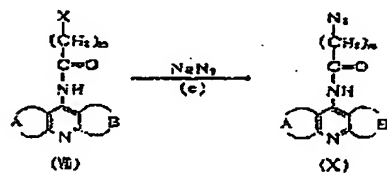


上記2工程の反応式で一般式(I)の化合物を製造することができる。(反応式中、Xは塩素原子または臭素原子を表わす。mは1または2を表わす。及びは、前記一般式(I)における定義と通称。(VII)中の R^{12} は、C1~C6の直鎖状または分枝状のアルキル基または $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{12}$ (R^{12} はC1~C6のアルキル基を表わす。)を表わす。(IX)式中の R^{14} は、



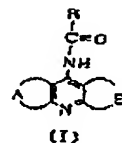
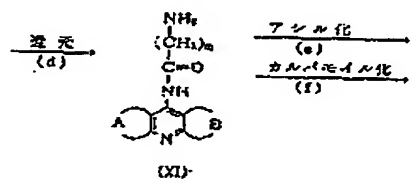
(b)工程は、(VII)式のアミンあるいはイミダゾールを反応させる場合、通常のアミンを溶媒兼用として、またはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールのようなアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒を用いて、0~120℃、好ましくは20~80℃の温度範囲で行なわれる。

(4)



すなわち、まず(III)式の化合物に(VI)式の炭ハライド化合物を反応させ、(VII)式の化合物を得る((a)工程)。次いで、(VII)式の化合物あるいはイミダゾールを反応させるか、または(IX)式の化合物を水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物でアルカリ金属塩とした化合物を反応させ((b)工程)、対応する(I)式の化合物を製造することができる。

(a)工程は、通常の炭ハライドを溶媒兼用として、またはベンゼン、トルエン、キシレン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンのような不活性な溶媒を用いて、50~150℃、好ましくは70~120℃の温度範囲で行なわれる。



前記(VII)式の化合物を用い、上記3工程の反応により、一般式(I)の化合物を製造することができる。(X)式及び(XI)式中の、及びは前記(VII)式における定義と通称。)すなわち、(VII)式の化合物にアリ化ナトリウムを反応させ((c)工程)、(X)式のアリド化合物を用、これを、例えばパラジウム

ムを触媒として水素化分解する方法で還元して
(d)工程(Ⅺ)式の二級アミン化合物とし、これをアシル化(e)工程あるいはカルバモイル化する(f)工程により、
(Ⅰ)式の化合物を製造することができる。

(e)工程は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒を単独か、あるいはそれらの溶媒と水との混合溶媒で、0～80℃、好ましくは10～50℃の温度範囲で行なわれる。

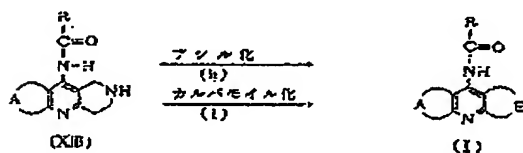
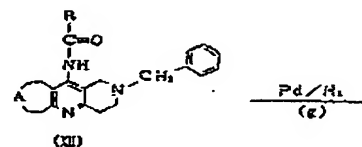
(d)工程は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒で、0～80℃、好ましくは10～40℃の温度範囲で行なわれる。

(f)工程は、通常のアシル化条件、例えば三級アミンの存在下、酸ハライド化合物または対称酸無水物と反応させる方法等によって製造

することができる。

(f)工程も通常のカルバモイル化の条件で行なえば良い。例えば、(Ⅺ)式の化合物とアルキルイソシアナートを反応させて、アルキル置換ウレアが得られ、酢酸中でイソシアナートリウムを反応させて、ウレアを製造することができる。

(Ⅰ)一般式(Ⅰ)の化合物の1つを置換させて、一般式(Ⅰ)に含まれる他の化合物を合成する方法として、例えば下記のような方法がある。



(Ⅰ)式および(Ⅱ)式中の、R及びA

は、一般式(Ⅰ)における定義と同様)

即ち、(Ⅱ)式で表わされるN-ベンジルアミンを、パラジウムを触媒とする水素化分解で脱ベンジル化し(e)工程、得られる

(Ⅱ)式の二級アミンをアシル化(h)工程またはカルバモイル化(i)工程する方法である。

(e)工程は、通常の方法、例えば、エタノール中でパラジウムカーボンを触媒とし、塩酸を加えて水素化分解する方法で行なえる。

(h)及び(i)工程は、それぞれ前記(4)項の(e)工程及び(f)工程と同様の通常法

で行なえる。

上記(1)～(3)の製造方法の出発原料である(Ⅱ)式の化合物は、例えば

(a)テトラヘドロンレターズ(Tetrahydrotron letters, 1277 (1983))

(b)コレクションオブチュコスロバックケミカルコミュニケーションズ(Collection of chuslosback chemicals, Chem. Commun.), 42, 2802 (1977)

(c)アクタケミカスガンジナビカ(Acta Chemica Scandinavica), 8, 23, 313 (1979)

等に記載の方法、またはこれに準ずる方法によって容易に合成できる。

また、特開昭61-148134号、特開昭63-141980号、特開昭63-168891号、特開昭63-202684号、特開昭63-225358号、特開昭63-23800

63号、特開昭53-239271号及びEP-A-268871号の各公報に記載されている方法に準じて合成することも出来る。

本発明化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と混合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。例えば、顆粒剤、錠剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤形にして、経口投与しても良いし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与してもよい。

また、注射剤の粉末にして用事調整して使用しても良い。経口、経鼻、経腸口若しくは局所投与に適した医薬用の薬液または気液の、固体または液体の担体若しくは希釈剤を本発明化合物と共に用いることができる。固形製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が

用いられる。経口投与のための液体製剤、即ち、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いられる不適当な希釈剤、例えば水又は植物油等を含む。この製剤は不活性な希釈剤以外に補助剤、例えば増粘剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等を含むことができる。液体製剤にしてゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませても良い。非経口投与の製剤、即ち注射剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁化剤としては、たとえば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。製剤の調製方法は常法によればよい。

経口投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量1~1000mgであり、好ましくは1~100mgであるが、年齢、症状、病状、同時投与の有無により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の本発明化合物は、

1日に1回、または適当間隔において1日に2回若しくは3回に分けて投与しても良いし、隔日投与しても良い。

また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1日量0.1~100mgであり好ましくは0.1~50mgである。

このようにして得られた一般式(1)にて表わされる本発明の化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用が公知の9-アミノ-テトラヒドロアクリジンの1/100以下と弱いものの、コリン作動性神経のプレシナプティック側を活性化して、神経伝達を高めることができる。具体的には、AF64A(エチルコリンアジリジニウムイオン; ethylcholinesterase inhibitor) (ジャーナルオブファーマコロジーアンドトキシコロジー、J. Pharm. Exp. Ther., 222, 140 (1982); ニュートロファーマコロジー

(Neuropharmacology), 29, 351 (1982))を脳室内に投与されたラットの、海馬シナプトゾームの高頻度性コリン取り込み能を改善する(図表1)。この作用は、9-アミノ-テトラヒドロアクリジンでは見られない。

また、本発明の化合物は、9-アミノ-テトラヒドロアクリジンに比べ非常に毒性が弱く、副作用が少ないので、アルツハイマー病等の記憶障害に対し有用な治療薬となり得る。

(発明の効果)

本発明の一般式(1)であらわされる化合物は、薬理学的に活性な低毒な化合物である。特にこれらの化合物は、阻害されたコリン作動性神経を直接活性化する作用を有するので、老年性痴呆、アルツハイマー病等の記憶障害の治療に使用しうる医薬品として、有用である。

老年性痴呆、特にアルツハイマー病では、脳内コリン作動性神経の機能が低下しており、この低下と記憶障害の程度とは、良い相関性がある。

る。

一方AF64Aは、フィッシャー(Fisher)(J. Pharmacol. Expt. Ther.), 222, 140(1982)およびリベンター(Liventer)(Neuropharmacol.), 26, 361(1987)が報告したように、コリン作動性神経を選択的にかつ長期的に障害させ、AF64Aを投与したラットでは記憶学習障害が認められ(ブレインリサーチ(Brain Res.), 321, 91(1984))、アルツハイマー病の良モデルである。従ってAF64Aの投与により低下した脳内コリン作動性神経の機能を直接活性化させることのできる本発明の化合物は、アルツハイマー病を含む老年性痴呆の治療に有効と考えられる。

(実施例)

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は、その要旨を越えない。以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

N-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリリン-9-イル)ブタナミド(表-1の化合物No.2)の合成

ピリジン4mlに9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリリン2gを添加した。この混合物に無水n-ヘキサン3.3mlを加え、8時間加熱還流した。次いで減圧下溶媒を留去し得られた残液にメタノール10mlを加えた。この混合物に濃アンモニア水を加え1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残液をシリカゲルクロマトグラフィーで精製しクロロホルム/ジエチルエーテルから回収品し、N-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリリン-9-イル)ブタナミド1.67gを得た。融点202~204℃

以下の表-3に示す化合物を実施例1と同様にして合成した。

表-3

実施例 No.	R	融点 (℃)
2	-C ₁ H ₅	226~230
3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	245~247
4	-C ₆ H ₅	242~244 (再結晶)
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	241~243
6	-C ₁ H ₁₁	201~203 (再結晶)

表-3

実施例 No.	R	融点 (℃)
7	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	223~227 (再結晶)
8	-(CH ₂) ₇ -C ₆ H ₄ -	141~143
9	-C ₆ H ₅	195~197
10	-	180~184
11	-	228~229
12	-	212~215

表-3

実施例 No.	R	融点 (°C)
13	-C ₆ H ₅	197~198
14	"	206~210
15	"	190~193
16	"	213~217
17	"	260~265
18	"	171~176 (2段階)

表-3

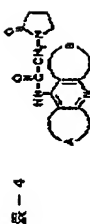
実施例 No.	R	融点 (°C)
19	-C ₆ H ₅	200~204
20	"	177~179
21	"	190~182
22	"	191~192

実施例 23

2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-
N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリ
ジ-9-イル)アセトアミド(表-2の化合物
No. 65)の合成

水素化ナトリウム(60%含量)4.4gを
N-メチルピロリドン50mlに懸濁し、0-
アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリ
ジン10.4gを加え、室温で1時間攪拌す
る。次に50°Cに加温し、2-オキソ-1-
ピロリジン酢酸メチルエステル17.4gを3
0分かけて滴下する。10°Cまで冷やした後、
塩化アンモニウム40gの水溶液300mlに
注ぎ、クロロホルム300mlで抽出する。ク
ロロホルム溶液を減圧蒸留し、イソプロパ
ノールから再結晶すると、14.9gの結晶が得ら
れる。融点233~236。これを、イソプロ
パノール120mlに懸濁し、塩化水素26%
イソプロパノール溶液10mlを加え、室温で
1時間攪拌した後蒸留すると、表題の化合物1

5.2gを得た。融点230~235°Cで分解。
以下の表-4に示す化合物を実施例23と同
様にして合成した。



実施例 No.		融点 (°C)
24		216~218
25		229~230
26		216~218
27		248~250
28		229~227

表-4

実施例 No.		融点 (°C)
35		195~197
36		174~176
37		203~206
38		192~199 分解
39		169~173 (2:1 融点)
40		117~120 (1:1 融点)

表-4

実施例 No.		融点 (°C)
29		229~231
30		225~228
31		152~156 (融点)
32		230~232
33		不定形固体 {マレイン酸塩} (1:1)
34		288~283

表-4

実施例 No.		融点 (°C)
41		172, 176 分解 (マレイン酸塩) (1:1)
42		222~224
43		235~238 分解
44		143~144
45		不定形固体 (マレイン酸塩) (1:1)
46		200~202

表-4














実施例 No.		融点 (°C)
47		230~233
48		204~207
49		153~154
50		不定形固体 (アレイン等) (1:1)
51		108~201
52		212~214

表-4

実施例 No.		融点 (°C)
53		179~181
54		164~165
55		109~203
56		164~165
未特例		不定形固体





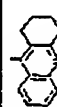

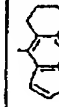



実施例 57

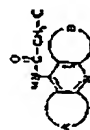
2-(2,4-イミダゾリジンジオン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)アセトアミド(表-2の化合物No. 79)の合成

水酸化ナトリウム(60%含液)0.8gをジメチルホルムアミド20mlに懸濁して、2,4-イミダゾリジンジオン3gを加え、室温で30分攪拌した後、9-クロロアセチルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン(Chem. Lett., 51, 1906(1997))に記述)2.75gを加える。これを80°Cに加熱して30分反応させ、10°Cまで冷やした後、塩化アンモニウム8gの水溶液100mlに注ぐ。析出した固体を濾過し、水洗して乾燥する。これをメタノール/クロロホルムから再結晶して、2.5g化合物を得た。融点302~305°Cで分解。

以下の表-5に示す化合物を例57と同様にして合成した。

表-5

実施例 No.	C		融点 (°C)
58			233~234
59			280~268 分解
60			270~273
61			276~278
62			247~250
63			302~304



実施例 64

9-((2-メチルアミノ)アセチル-アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン(表-1の化合物No. 18)の合成

40%メチルアミンメタノール溶液30mlに、5-クロロアセチルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン1.4gを加え、室温で2時間、50℃で30分反応させた後、水60ml及びクロロホルム80mlを加えて抽出する。クロロホルム溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、イソプロパノール/ジエチルエーテルから再結晶して、た。融点152~155℃。

実施例64と同様にして表-5の化合物を合成した。またそれらの化合物を素法にしたがいでアシルした化合物も表-5の中に記載した。

表-5

実施例 No.	D	融点 (℃)
65	$\text{H}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	108~108
66	〃	98~99
67	〃	106~107
68	〃	132~138
69	〃	127~128
70	〃	115~119

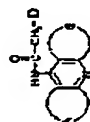


表-6

実施例 No.	D	融点 (℃)
71	$\text{H}-\text{NHC}(=\text{O})\text{OH}$	250~260 分解
72	〃	253~258 分解
73	$\text{H}-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$	152~155
74	〃	177~178
75	〃	161~162
76	〃	135~137

表-6

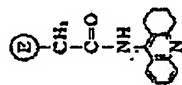
実施例 No.	D	融点 (℃)
77	$\text{H}-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$	135~138
78	〃	258~262 融点
79	$\text{H}-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$	248~252
80	〃	275~277
81	〃	288~291
82	$\text{H}-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	208~210

表-6

実施例 No.	D	融点 (°C)
83		191~193
84		155~157
85		190~195

表-7

実施例 No.	E	融点 (°C)
86		240~242
87		255~257
88		248~253分解
89		255~258



実施例86

9-アミノアセチルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (表-2の化合物 No. 17) の合成。

アジ化ナトリウム 2.84g をジメチルホルムアミド 40 ml に懸濁し、9-クロロアセチルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン 1.0g を加え、室温で2時間反応する。水を30ml 加えて析出する結晶を濾過すると9-アジドアセチルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン 0.7g が得られる。融点190度分解。これをメタノール 500 ml に懸濁し、パラジウムブラック 0.5g を加え、室温で1時間、水素化分解を行なう。触媒を濾去し、濃縮してメタノール/イソプロパノールから結晶化して濾過すると、7.4g の最良の化合物を得た。融点226~230°C。

実施例87 の化合物を溶法によりアシル化またはカルバミイル化することにより、下記の表-7に記載する化合物を合成した。

実施例90

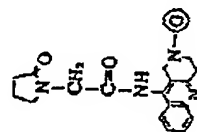
2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンジ(6)(1, 8)ナフチリジン-10-イル)アセトアミド (表-2の化合物 No. 398) マレイン酸塩 (1:1) の合成

実施例40 の化合物の遊離塩基 10.2g をエタノール 200 ml と酢酸 100 ml に溶かし、30% 塩化水素エタノール溶液 8 ml と、5% パラジウムカーボン 1.5g を加え、室温60°C で6時間水素化分解を行なう。触媒を濾去後、溶液を留去し、残った固体をエタノールから再結晶すると、8.7g の再結晶が得られる。これを、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml とクロホルム 150 ml に加えて攪拌する。クロホルム溶液を留去しメタノール 50 ml に溶かし、マレイン酸 2.6g のメタノール溶液を加えて析出する結晶を濾過すると、7.5g の最良の化合物を得た。融点192~

198 分解。

実施例 90 の化合物の遊離塩基を、常法によってアシル化またはカルバモイルすることにより、下記の表-8 に示す化合物を合成した。

実施例 No.	構造式	融点 (°C)
91	—C—CH_3 O	172~175 マレイン酸塩 (1:1)
92	—C—N—CH_3 O	220~222 分解
93	—C—N—CH_3 O	235~238 分解



実施例 94

N-(3,4-ジヒドロアクリジン-2-(1H)オン-9-イル)ブタナミド

参考例 1 の化合物 3.6g をアセトン 30 ml に溶かし、2N 塩酸 7 ml を加えて 50°C で 3 時間反応させる。溶液を減圧留去し、クロロホルム 100 ml と 10% 炭酸カリウム水溶液 30 ml を加えて撹拌する。クロロホルム層を取り、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してクロロホルム/ジエチルエーテルから結晶化させると、2.4g の表題の化合物を得た。融点 213~217°C で分解。

実施例 95

N-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-2-オール-9-イル)ブタナミド

実施例 94 の化合物 1g をメタノール 20 ml に溶かし、水素化触媒ナトリウム 0.14g を加え、室温で 12 時間反応させる。溶液を減圧留去して、クロロホルム 30 ml と水 30

ml を加え撹拌する。クロロホルム層を取り、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮してクロロホルム/酢酸エチルから結晶化させると、0.77g の表題の化合物を得た。融点 260~265°C で分解。

参考例 2

4-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ(2,3-b)チエノキノリンの合成

シクロヘキサノン 43 ml に塩化亜鉛 7.54g と 2-アミノ-3-シアノチオフェン 5.56g を加えて 100~110°C で 2 時間反応させる。20°C まで冷やして酢酸エチル 20 ml を加え結晶を誘導する。結晶をクロロホルム 100 ml に懸濁し、濃アンモニア水 17 ml を加えて撹拌する。クロロホルム溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してクロロホルム/n-ヘプタンから結晶化して、6.11g の表題の化合物を得た。融点 159~161°C

参考例 3

1-0-アミノ-1H-3, 4-ジヒドロピラノ[4, 3-b]キノリンの合成

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン 5.04g, 塩化亜鉛 8.92g と 2-アミノベンゾニトリル 5.85g を混ぜ、60℃で 1 時間反応させる。高温まで冷やすと固体になるので、トルエン 20ml を加えて碎き、濾過する。この固体を、クロロホルム 160ml に懸濁し、濃アンモニア水 22ml を加えて攪拌する。クロロホルム溶液を取り、硝酸ナトリウムで乾燥後濾過し、クロロホルム/n-ヘプタンから結晶化して、5.84g の表題の化合物を得た。融点 199℃~202℃

参考例 4

4-アミノ-5H-7, 8-ジヒドロピラノ[4, 3-b]チエノ[3, 2-c]ピリジンの合成

参考例 3 と同様な方法で表題の化合物を合成した。融点 199℃~202℃

参考例 5

1-0-アミノ-2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[1, 6]ナフチリジンの合成

イサチン 55g, N-ベンジル-4-ピペリドン 76.2g と酢酸アンモニウム 8.0g, 4g をジメチルホルムアミド 400ml に加え、120℃で 9 時間反応させる。溶液を減圧留去した後、アセトン 200ml, 水 200ml を加えて、不溶物を濾取すると、87.8g の 2-ベンジル-1-0-カルバモイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[1, 6]ナフチリジンを得る。融点 234℃~237℃で水酸化ナトリウム 20.2g を水 250ml に溶かし、-5℃で 2 時間 22.2g を滴下し、上記化合物のカルバキサミド 40g を加え、激しく攪拌して、4 時間かけて 80℃まで昇温。20℃まで冷却し、結晶を濾過し、水洗する。メタノールから再結晶して、13g の表題の化合物を得た。融点 193℃~196℃

参考例 6

1-0-アミノ-2-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[1, 6]ナフチリジンの合成

参考例 5 と同様な方法で合成した。融点 169℃~171℃

参考例 7

1-0-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[1, 6]ナフチリジンの合成

2-アミノベンゾニトリル 4.36g, プソイドペレチエリン塩酸塩 7g と塩化亜鉛 5.53g を混ぜ 150℃で 2.5 時間反応させる。室温まで冷やすと固化する。これに酢酸エチル 10ml とイソプロパノール 10ml を加えて碎き、濾過する。この固体をクロロホルム 100ml に懸濁し、濃アンモニア水 20ml を加えて攪拌する。クロロホルム溶液を取り、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、酢酸エチルから

再結晶して、1.2g の表題の化合物を得た。融点 220℃~240℃で分解。

参考例 8

4-アミノ-5, 8-エタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ[2, 3-b][1, 6]ナフチリジンの合成

2-アミノ-3-シアノチオフェン 5g, 3-キヌクリジノン塩酸塩 6.61g と塩化亜鉛 6.04g を混ぜ、110℃で 1 時間反応させる。室温まで冷やすと固化する。これにクロロホルム 100ml を加えて碎き、濃アンモニア水 30ml とメタノール 10ml を加えて攪拌する。不溶物を濾去して、クロロホルム溶液を取り、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから再結晶して 0.55g の表題の化合物を得た。融点 265℃~268℃で分解。

試験例 1

AF64A 阻害ラット肝の Ne⁺ 依存性高親和性コリン取り込み (HACU) に対する作用 (方法)

AF64A は Fischer の方法 (J. Pharm. Exper. Ther., 222, 140 (1982)) に従って AF64 から調製した。AF64A (1.5 mg/1.5 ml / side) をラット両側脳室に注入する。一週間後に断頭し海馬のみを取り出す。0.32 M シュウクロースでホモジェナイズし、1000g で 10 分間遠心し、その上清をさらに 20000g で 20 分間遠心し、脂シナプス分画を得る。脂シナプス分画と動物を 37℃ で 30 分間インキュベーションし、[³H] コリン (1 μM) を加え、さらに 37℃ で 10 分間インキュベーションする。コントロールとしては、脂シナプス分画を 37℃ で 10 分間インキュベーションしたものを用いた。両方は

Whatman GF/B フィルター上に吸引通過することにより停止した。フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、これを HACU 量とした。タンパク量は、ブロードフォード (Bradford) の方法 (アナリティカルバイオケミストリー (Analyt. Biochem.), 72, 248 (1976)) に従って定量化した。試験結果を表-9 に示す。

表-9 阻害率 (%対コントロール) (☆ P<0.05) (☆☆ P<0.01)

化合物試験 No.	10 ⁻¹⁰ M	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻² M
1	20 ☆☆	13 ☆☆	28 ☆☆	31 ☆☆	15				
3	13 ☆	16 ☆☆	11 ☆	19 ☆	21 ☆				
4	4	5	3	29 ☆	9				
23	12	19	16	17 ☆☆	21				
24	3	-5	28	-2	-				
39	10	21 ☆	23 ☆☆	9	28 ☆☆				
40	10	11	19 ☆	32 ☆☆	18 ☆				
44	13 ☆	10	10	30 ☆	4				
51	5	19 ☆	25 ☆☆	41 ☆☆	9				
91	2	28	15	27 ☆☆	26				
59	14	9	27 ☆☆	34 ☆☆	39 ☆				
84	5	5	16 ☆☆	24 ☆	-11 ☆☆				
65	8	18	14	20	3				

表-9 阻害率 (%対コントロール) (☆ P<0.05) (☆☆ P<0.01)

化合物試験 No.	10 ⁻¹⁰ M	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻² M
79	6	5	18	46 ☆☆	20				
82	11	14	30 ☆	29 ☆☆	11				
88	-8	11	28	13	27 ☆				
92	4	20 ☆	35 ☆☆	27	-10				
95	14	18	23	15	14				
9-22/12/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39/40/41/42/43/44/45/46/47/48/49/50/51/52/53/54/55/56/57/58/59/60/61/62/63/64/65/66/67/68/69/70/71/72/73/74/75/76/77/78/79/80/81/82/83/84/85/86/87/88/89/90/91/92/93/94/95/96/97/98/99/100	2	5	8	-11	-73 ☆☆				

図表例2

急性毒性試験

ラットに本発明の化合物を経口投与し、急性毒性値を測定して結果を表-10示した。

表-10

化合物の 発露例 No.	急性毒性値 (LD ₅₀ mg/kg)
1	1000
23	2300
59	2100
9-アミノ-1,2,3,4- ピトラヒロフラン	87

出願人 三菱化成株式会社

代理人 弁護士 長谷川 一 ほか1名

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁵

C 07 D	識別記号	庁内整理番号
219/12		8413-4C
221/18		8413-4C
221/22		8413-4C
453/00		8829-4C
471/04	112 A	8829-4C
471/18		8829-4C
491/052		8314-4C
495/04	105 A	7431-4C
495/08		7431-4C
495/14	D	7431-4C
495/22		7431-4C

⑥発明者	戸部 昭 広	神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内
⑥発明者	新田 一 誠	神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内
⑥発明者	菅 野 守	神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成株式会社 総合研究所内

特開平3-2166 (41)

手続補正書 (自発)

平成2年 2月 2日

特許庁長官 吉田 文 殿

1 事件の表示

平成1年特許願第137645号

2 発明の名称

9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体及び殺菌剤を有効成分とする記憶障害改善剤

3 補正をする者

出願人 (596) 三菱化成株式会社

4 代理人 ヤ100

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

三菱化成株式会社内

T&L (283) 6976

(6806) 弁理士 長谷川

(ほか1名)

5 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

方式

2.2.2

6 補正の内容

(1) 明細書第6頁第2行～第3行および第115頁第1行に「特開昭63-239271号、J」とある後に、「特開昭63-284175号、特開昭63-297367号、特開平1-132566号、J」を挿入する。

(2) 同第6頁第4行～第5行に「9-アシルアミノ-テトラヒドロアクリジン」とあるを、「9-アミノ-テトラヒドロアクリジン」と訂正する。

(3) 同第7頁第4行に「Chem.」とあるを、「Chem.」と訂正する。

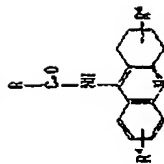
(4) 同第7頁下から第7行～第6行に「阻外活性」とあるを、「阻害活性」と訂正する。

(5) 同第12頁第6行に「C1」とあるを、「C2」と訂正する。

(6) 同第16頁を削除し、以下を挿入する。

(7) 同第55頁を削除し、以下を挿入する。

表-1



化合物No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	-C ₆ H ₅	1	-	-	-	-	H	-
2	-C ₆ H ₇	1	-	-	-	-	-	-
3	CH ₃ -CH-CH ₃	1	-	-	-	-	-	-
4	-C ₆ H ₅	1	-	-	-	-	-	-
5	-C ₆ H ₁₁	1	-	-	-	-	-CH ₃	-
6	-C ₆ H ₅	1	-	-	-	-	-CH ₃	-
7	-	1	-	-	-	-	-	-

表-2

化合物No.	R	n	R'	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
239	-(CH ₂) _n -N ⁺ (R ¹)(R ²)	1	逆置して	-	-	-	H	-
240	-	1	-	-	-	-	-	-
241	-	1	-	-	-	-	-	-
242	-	1	-	-	-	-	-	-
243	-	1	-	-	-	-	8-CH ₃	-
244	-	1	-	-	-	-	8-F	-

(8) 同巻第57頁を削除し、以下を挿入する。

表-2

化合物名	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
251	$\sim(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$	1	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	H	2-OCH ₃
252	"	"	"	"	"	2-OH
253	"	"	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	8-CH ₃	"
254	"	"	"	"	8-P	"
255	"	"	"	"	8-OCH ₃	"
256	"	"	"	"	8-OH	"

(9) 同巻第58頁を削除し、以下を挿入する。

表-2

化合物名	R	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
257	$\sim(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$	1	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	H	2-CH ₃
258	"	"	"	"	"	2-F
259	"	"	"	"	"	2-OCH ₃
260	"	"	"	"	"	2-OH
261	"	"	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	8-CH ₃	"
262	"	"	"	"	8-P	"

(10) 同第114頁第9行に「Chem.」とある前に、「Czech.」を挿入する。

(11) 同第114頁第10行～第11行を削除し、「802 (1977)」を挿入する。

(12) 同第118頁第7行に「9-アミ」があるを、「9-アミノ」と訂正する。

(13) 同第119頁下から第2行に「越えない、」とあるを、「越えない限り、」と訂正する。

(14) 同第125頁第9行に「室温で」とあるを、「50℃で」と訂正する。

(15) 同第125頁第10行に「50℃に加熱し、」とあるを、「50℃で」と訂正する。

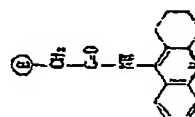
(16) 同第135頁下から第3行に「同等」とあるを、「同様」と訂正する。

(17) 同第140頁下から第3行に「実施例8？」とあるを、「実施例8」と訂正する。

(18) 同第141頁を削除し、以下を挿入する。

表-7

実施例	E	融点 (°C)
87	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	240 ~ 242
88	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \\ \\ \text{O} \end{array}$	255 ~ 257
89	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	248 ~ 253分解
90	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \\ \\ \text{O} \end{array}$	255 ~ 258



(19) 同第142頁第1行および第143頁第2行に「実施例90」とあるを、「実施例91」と訂正する。

特開平3-2166 (43)

(20) 同第144頁を削除し、以下を挿入する。

実施例	G	融点 (°C)
92	--C--CH_3 \parallel O	172~175 マレイン酸塩 (1:1)
93	--C--N--CH_3 \parallel O	220~222分解
94	$\text{--C--N--C}_2\text{H}_5$ \parallel O	235~238分解

(21) 同第145頁第1行および下から第4行に「実施例94」とあるを、「実施例95」と訂正する。

(22) 同第145頁下から第7行に「実施例95」とあるを、「実施例96」と訂正する。

(23) 同第149頁第2行に「10-アミノ-2-1, 2, 3, 4」とあるを、「10-アミノ-2-メチル-1, 2, 3, 4」と訂正する。

(24) 同第152頁第8行に「76）」とある後に、「1）」を挿入する。

(25) 同第154頁を削除し、以下を挿入する。

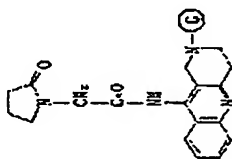


表-9 改善率 (%対コントロール) (☆ P<0.05)
(☆☆ P<0.01)

化合物名	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M
79	5	5	18	46☆☆	20
82	11	14	30 ☆	29☆☆	11
89	-8	11	29	13	27 ☆
93	4	20 ☆	35☆☆	27	-10
96	14	18	23	15	14
9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ ロアクリジン	2	5	8	-11	-73☆☆